



⑩ DESCRIEREA INVENTIEI 63861

⑪ Complementară la invenția nr. :

⑫ Dosar nr. : 80 086

⑬ Data înregistrării : 26.09.1974

⑭ Prioritate convențională :

⑮ Data :

⑯ Tara :

⑰ Certificat nr. :

⑲ Data publicării : 15.09.1978

⑳ Int. Cl. : C 07 D 215/12

㉑ Solicitant :

chim. Gheorghe Balica,  
dr. Ion Păun,  
dr. Eugenia Gavriliă,  
Constanța Mihai,  
dr. Mirela Tătălescu,  
Leontin Brașoveanu,  
Craiova

㉒ Inventator :

chim. Gheorghe Balica,  
dr. Ion Păun,  
dr. Eugenia Gavriliă,  
Constanța Mihai,  
dr. Mirela Tătălescu,  
Leontin Brașoveanu

㉓ Titular :

Intreprinderea de medicamente,  
„Terapia”,  
Cluj-Napoca

㉔ Derivat al hidrazidei acidului izonicotinic și procedeu pentru  
prepararea acestuia

1

Prezenta invenție se referă la un derivat al hidrazinei acidului izonicotinic cu acțiune tuberculostatică și la un procedeu de preparare a sa.

Sunt cunoscuți numeroși compuși cu acțiune tuberculostatică : conteben, streptomicina, para-aminosalicilatul de sodiu, hidrazida acidului izonicotinic (rimifion sau HIN) ; etionamida sau nizotinul, pirazinamida, tebamicinul, fintozidul.

Deoarece hidrazida acidului izonicotinic (rimifion sau HIN) reprezintă cel mai eficace medicament antituberculos cunoscut ; literatura menționează în acest sens derivați ai săi (hidrazone de la HIN cu toxicitate mai mică decât a HIN-ului ca : ftivazidul, saluzidul, galatonul etc). Cu toate acestea, acești derivați ai HIN-ului, fiind de fapt hidrazone, sunt hidrolizați în organismul uman în HIN, care în multe cazuri în decursul tratamentului produce diverse sindrome neurologice etc.

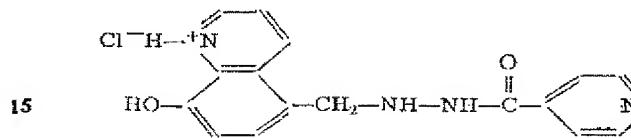
Se cunoaște un procedeu prin care se prepară hidrazone de compuși carbonilici, de 2-hidrazino-8-chinolinol sau de 2-(1-metilhidrazino)-8-chinolinoli pentru teste antitumorale.

2

Se cunosc de asemenea săruri cu hidrazină ale 8-hidrochinolinei sau 2-(hidroxifenil)-benzazolilor.

5 Compuși cunoscuți cu acțiune antituberculoasă prezintă dezavantajul că sunt uneori toxici sau în multe cazuri ineficace și greu accesibili.

10 Invenția de față înlătură aceste dezavantaje lărgind gama derivațiilor HIN-ului cu un nou compus cu formula :



20 care este solid, sub formă de pulbere microcristalină de culoare galben citric, puțin solubil în apă, solubil în acizi minerali diluați la rece și în soluții apoase de alcanoli la cald, cu punct de topire 258 ... 259°C cu descompunere ; procedeul pentru prepararea sa constă în tratarea 5-clormetil-8-hidrochinolinei cu hidraza-dia acidului izonicotinic în raport echimo-

25

lecular, la reflux, în mediu de alcool inferior și în prezență unui bicarbonat alcalin.

Se dă în continuare un exemplu de realizare a procedeului conform invenției.

Clorhidratul de 5-clormetil-8-hidroxichinolină se obține după indicațiile din literatură din 8-hidroxichinolină și formaldehidă 37% prin bărbotare de acid clorhidric gazos uscat cu un randament de 70% din teorie.

Într-o instalație de reflux se refluxează pe baia de apă timp de 3 ore un amestec de 1,37 g (0,01 mol) HIN farmaceutic pulv (hidrazida acidului izonicotinic) în 50 ml alcool etilic 95%, 2,3 g (0,01 mol) clorhidrat de 5-clormetil-8-hidroxichinolină fin mojarat și 0,84...0,9 g (0,01 mol) de carbonat acid de sodiu. Adăugarea clorhidratului de 5-clormetil-8-hidroxichinolină și a carbonatului acid de sodiu se face numai după ce HIN-ul s-a dizolvat în alcool. După 3 ore de reflux se filtrează amestecul fierbinte la vid și precipitatul galben obținut se spălă de 3 ori cu 5 ml de alcool etilic 80% fierbinte pentru îndepărțarea urmălor de clorură de sodiu. În final se efectuează spălarea cu 5 ml alcool absolut. Produsul obținut se usucă în exicator pe clorură de calciu anhidră. Se purifică prin refluxări repetitive (3...4 ori) din alcool etilic 90%. După purificare randamentul este de 70% din teorie; punct de topire 258...259°C cu descompunere. Analiza elementară de azot a furnizat următoarele date :

N % calculat      N % găsit  
16,94      16,86 ; 17,30 ; 17,00.

Procedeul de preparare poate avea loc și în alt alcool inferior ca solvent în locul etanolului.

Activitatea tuberculostatică s-a verificat in vitro pe mediul de cultură Löwenstein însămănat cu bacili Koch, dovedindu-se a fi eficace în concentrații de 30, 40 și 50 µg (bacilii Koch au fost inhibați de către acest produs timp de 3 luni de zile).

Procedeul, conform invenției, prezintă următoarele avantaje :

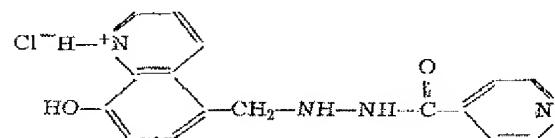
— se obține un nou derivat al HIN-ului care, administrat peroral nu provoacă în organism avitaminoză B6 și are o remarcabilă eficacitate față de bacilul Koch (30 µg) in vitro ;

— se folosește drept materie primă oxina, substanță ușor accesibilă ;

— noul derivat al HIN-ului este ușor solubil în apă.

## Revenire

1. Derivat al hidrazidei acidului izonicotinic caracterizat prin aceea că are structura chimică conform formulei



20

și este un compus solid, sub formă de pulbere miorcristalină, de culoare galben cîtric, puțin solubil în apă, solubil în acizi minerali diluați la recă și în soluții apoase de alcanoți la cald, cu punct de topire 258...259°C cu descompunere.

25

2. Procedeu pentru prepararea derivatului conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că se tratează un mol de 5-clormetil-8-hidroxichinolină cu 1 mol de hidrazidă a acidului izonicotinic, reacția avînd loc la reflux, în mediu de alcool inferior și în prezență unui bicarbonat alcalin.

## Referințe bibliografice

35 Terry Randolph și alii, *2-Hidrazino-8-chinolinol și derivații săi*, J. Med. Chem., 10(5) 981 (1967), conform CA 68 ; 104 939 h.

Brevet, S.U.A., nr. 3 740 831

40 J. Burckhalter, S. Johnson, J. Am. Chem. Soc. 73, 4837 (1951)

Dr. N. Dumitrescu, Dr. S. Kaufman, Dr. N. Mita, *Tuberculostatice românești*, MIC, pp. 11—35

45 Dr. E. Ciorănescu, *Medicamente de sinteză*, ediția a II-a, Editura tehnică, București, 1966, pp. 631—647

A. M. Halletki, *Chimia farmaceutică* (î. rusă), Leningrad, 1966, pp. 357—366

50 Végh Antal, Szász György, Takács Mihály, Gyógyászeti Kémia (î. maghiară), Medicina könyvkirály, Budapest, 1972, pp. 641—647.

Sef sector examinare : chim. Georgeta Tenea

Examinator : ing. Alexandra Voicu